

골관절염 환자의 한약 양약 투여 현황 및 안전성 연구

김동현, 이다은, 노지원, 안영민, 안세영, 이병철
경희대학교 한의과대학 부속한방병원 신장내분비내과

A Study of the Co-Administration of Herbal and Western Medicines to Hospitalized Patients with Osteoarthritis

Dong-hyun Kim, Da-eun Lee, Ji-won Noh, Young-min Ahn, Se-young Ahn, Byung-cheol Lee
Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objectives: The combined use of herbal and Western medicine is increasing. However, herbal medicine is highly likely to interact with Western medicine making it important to understand the effects of co-administration. This study investigates the ratio of patients who take Western medicine with herbal medicine, the types of medicines commonly prescribed together, and the results of hospital examinations.

Methods: We investigated patients who were hospitalized at Kyung Hee University Korean Medical Hospital for at least one day from January 1, 2010 to December 31, 2017. There were some inclusion criteria. First, we chose patients aged 19 and over. Second, we chose patients who were diagnosed with osteoarthritis (OA) with diagnosis codes M13, M15, M17 according to KCD-7. Third, patients had liver function tests, renal function tests, and general hematology tests performed at least two times during hospitalization.

Results: Among a total of 131 OA patients, 32 (24.4%) patients were treated with herbal-Western medicine combination therapy. The most commonly prescribed herbal medicine was *Daegalwhal-tang*, and the most commonly prescribed Western medicine was celecoxib. In the laboratory findings, all liver function tests, renal function tests, and general hematology tests showed no difference compared to admission day. There were also no differences between herbal medicine single treatment and herbal-Western medicine combination treatment.

Conclusions: From these results, we suggest that herbal medicine single treatment and herbal-Western medicine combination treatment for OA patients does not cause adverse effects.

Key words: herbal medicine, adverse effect, osteoarthritis, drug interaction, combined prescription rate

1. 서 론

아시아에서는 수천 년 전부터 한약을 많이 사용 해왔으며 최근에는 유럽과 미국 등에서도 사용량이 많이 늘어나게 되면서 전 세계적으로 소비자들이

많아지고 있다¹. 한약의 경우 약리학적으로 여러 성분들이 함유되어 있어 단일 성분인 양약과의 상호작용이 발생할 우려가 높으며² 심한 경우 생명을 위협할 수 있는 부작용이 나타날 가능성도 있다³. 국내외에서 약물 상호작용에 대한 몇몇 연구결과가 있지만 아직까지 한약과 양약의 병용투여로 인한 문제점을 체계적으로 관찰한 연구는 많지 않다⁴. 한약을 사용하는 사람이 늘어남에 따라 한약과 양약 병용투여 시 나타나는 상호작용은 전 세계적으

· 투고일: 2018.03.08, 심사일: 2018.05.12, 게재확정일: 2018.05.16
· 교신저자: 이병철 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 한방병원 5층 한방신계내과 외과
TEL: 02-958-9155 FAX: 02-958-9104
E-mail: hydrolee@korea.com

로 잠재적인 문제점을 야기할 수 있기 때문에 이에 대한 이해가 필요할 것이며 기본적인 병용투여 사용실태를 파악하는 것이 선행되어야 할 것이다⁵.

골관절염은 관절염의 가장 흔한 형태이며 골중식체의 형성과 함께 관절연골의 점진적 손상이 발생하여 환자들에게 만성적인 통증과 강직, 관절운동의 제한을 가져와 삶의 질을 저하시키는 만성적인 질환이며 고령의 연령층에서 더 흔히 발생되고 전 세계적으로 유병률이 점차 증가하고 있는 추세이다^{6,7}. 우리나라에서도 2016년 만성질환으로 진료료 받은 1679만 명 중에 관절염으로 치료를 받은 환자는 464만 명으로 고혈압에 이어 두 번째로 높은 빈도를 차지하였다⁸. 골관절염은 완치의 개념이 없으며, 치료계획은 환자에 따라 통증의 조절과 관절기능의 향상에 초점을 두고 운동, 체중조절, 충분한 휴식, 수술요법, 약물치료 등이 이용되고 있다⁹.

본 한방병원에 내원한 대다수의 환자들은 한약과 양약의 병용투여가 매우 일반적이며, 골관절염을 호소하는 환자들의 경우 주로 진통제를 함께 복용하고 있다. 그러나 한약과 양약의 병용투여에 대한 별다른 기초 자료는 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 골관절염을 가진 환자들에게 있어 한약을 단독으로 복용한 경우와 양약을 병용 투여하는 경우의 비율, 병용 양약의 종류 및 발생할 수 있는 검사결과의 수치 등을 조사하여 사용실태를 알아보고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상 선정기준

본 연구는 KOMCIRB-180122-HR-003 승인을 받아 시행되었으며 2010년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 경희대학교 한방병원에 최소 1일 이상 입원 하였던 만 19세 이상의 남녀를 대상으로 하였다. 진단명으로는 한국표준질병사인분류 7차(KCD-7)에 따라 골관절염 질환(M13, M15, M17)으로 진단받은 경우로 하였으며 입원 기간 동안 간 기능 검사(AST, ALT), 신기능 검사(BUN, Cr) 및 일반혈액

학 검사(WBC, RBC, Hematocrit, Hemoglobin, Platelet count 등)를 최소 2회 이상 시행한 경우를 포함하였다.

골관절염은 관절 통증, 강직, 부종과 관절기능 감소를 주 증상으로 하며 대개 전신적인 증상은 없고 만성질환에 속하는 것으로 정의하였으며 충분한 검사결과를 확보하기 위해 제외기준 없이 선정기준을 만족하며 병원 입원 당시 골관절염을 진단 받은 자를 모두 대상으로 하였다.

2. 연구대상 선정방법 및 관찰항목

위 선정기준을 만족하는 명단을 수집하기 위해 의무기록실에 정보를 요청하였다. 입원기록 중 입원초진기록 및 간호초기평가를 통해 인구통계학적 정보(나이, 성별, 키, 체중)와 입원일을 조사하고 경과기록, 퇴원 요약지를 통해 퇴원일, 진단된 골관절염 질환의 종류에 대한 자료를 수집하였다. 입원기간 검사기록 중 간 기능검사(AST, ALT, GGT, ALP, Total bilirubin, Protein, Albumin), 신기능검사(BUN, Creatinine) 및 일반혈액학 검사(WBC, RBC, Hematocrit, Hemoglobin, Platelet count 등) 결과에 대한 자료를 수집하였다. 검사를 2회 이상 시행 한 경우에는 입원기간 중 제일 처음과 마지막의 검사기록을 선택하였다. 입원기간 복용했던 한약과 양약(Tramadol, Aspirin, Mobic, Aceclofenac, Propene, Naproxene, Celecoxib)을 처방전달시스템(Order Communication System, OCS)을 통해 조회하여 자료를 수집하였다. 한약은 탕약과 제제약을 나누어 조사하였으며 양약은 기존 골관절염 환자들에게 많이 쓰이는 진통제, NSAIDs계통 약물을 대상으로 하였으며 마약성 진통제는 제외하였다.

3. 연구대상 분류기준

골관절염 환자 중 입원기간 동안 한약 단독 투여로 치료한 경우(단독군, Single Group)와 한약과 양약을 병용투여로 치료한 경우(병용투여군, Combination group)로 나누어 임상적 특성 및 혈액검사 결과를 비교 평가하였다.

4. 통계처리

의학통계용 프로그램인 GraphPad Prism ver. 5 (GraphPad software, Inc., San Diego, USA)으로 한약 단독투여군과 양약-한약 병용 투여군의 입원과 퇴원시 혈액검사 수치변동은 paired t-test로 두군간 비교는 unpaired student T-test를 이용하여 비교 및 검증하였다. 각각의 임상적 특성 및 검사 결과는 평균±표준편차(Mean±S.D)로 표시하였으며, 양방 검정유의도(Two-tailed p-value)는 신뢰도 95%에서 P-value가 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

III. 결 과

1. 환자 특성

조사대상 환자는 전체 131명이었고, 이중 한약만

단독 복용한 환자는 99명, 양약-한약 병용투여한 환자는 32명이었다. 입원 환자 평균 나이는 64.5±13.4였고, 남녀 비율은 1.3:8.7로 여성 환자의 비율이 높았다. 입원시 조사한 환자 특성에서는 골관절염 치료 한약-양약투여군의 연령이 많았고, 체질량 지수는 한약-양약 병용군이 한약 단독군에 비해 유의하게 낮아 가령에 따른 체중감소 경향이 보였다 (Table 1). 입원당시 실시한 혈액검사 항목 중 생화학 검사상에 Total bilirubin, ALP, Protein, Albumin 수치 모두 두 군간에 유의한 차이가 없었으며, 간기능관련 AST, ALT, GGT 모두 차이가 없었고 신기능 관련 항목인 BUN, Creatinine 역시 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 또한 일반 혈액학 분석에서도 백혈구, 적혈구, 혈소판 및 혈색소, 헤마토크릿 모두 두군간 차이가 없었다 (Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics of Study Populations

	Single group	Combination group	P value
n	99	32	
M:F	14:85	3:29	N.S.
Age	63.26±13.50	68.18±12.76	0.072
BMI	25.81±4.22	23.89±3.412	0.020
Total bilirubin (mg/dL)	0.58±0.26	0.46±0.19	N.S.
ALP (U/L)	68.72±26.65	82±25.46	N.S.
Protein (g/dL)	7±0.47	6.97±0.60	N.S.
Albumin (g/dL)	3.99±0.21	3.86±0.22	N.S.
AST (U/L)	26.77±12.13	23.54±10.26	N.S.
ALT (U/L)	25.55±20.53	16±13.35	N.S.
GGT (U/L)	32.34±21.03	34.81±29.58	N.S.
BUN (mg/dL)	17.25±7.23	14.16±3.88	N.S.
Creatinine (mg/dL)	0.67±0.48	0.68±0.18	N.S.
Total cholesterol (mg/dL)	184.83±48.06	159.62±36.48	N.S.
LDL cholesterol (mg/dL)	121±36.83	96.12±34.90	N.S.
HDL cholesterol (mg/dL)	57.79±27.32	48.25±9.96	N.S.
Triglyceride (mg/dL)	115.16±50.92	96.25±34.60	N.S.
WBC (10 ³ /uL)	6.21±1.89	6.58±2.29	N.S.
RBC (10 ⁶ /uL)	4.00±0.50	3.70±0.40	N.S.
Hemoglobin (g/dL)	12.18±1.66	11.13±1.40	N.S.
Hematocrit (%)	35.84±4.66	33.67±3.76	N.S.
Platelet (10 ⁴ /uL)	242.92±43.90	284.38±110.89	N.S.

Single group : treated with herbal medicines only, Combination Group : treated with herbal medicines and western medicines

2. 골관절염 치료 투여 약물특성

골관절염 치료를 위해 투여된 한약으로는 보골공진단, 대강활탕, 감비산, 길초근단, 건칠단의 순으로 빈도가 높았고, 이중 탕약의 형태로는 대강활탕, 형방사백산, 조위승청탕, 영선제통음, 거습활혈탕의 순이었고, 엑기스산제의 형태로는 보골공진단, 감비산, 길초근단, 건칠단, 오적산의 순이었다. 골관절염 치료를 위해 투여된 양약의 경우 성분으로는 Celecoxib, Acetaminophen, Tramadol, Aspirin의 순이었다(Table 2).

Table 2. The Frequent Prescribed Drug List of Herbal and Western Medicines for Osteoarthritis Patients

Herb medicine	Patients (n)	Western medicine	Patients (n)
보골공진단	58	Celecoxib	14
대강활탕	51	Acetaminophen	13
감비산	34	Tramadol	9
길초근단	23	Aspirin	7
건칠단	21	Aceclofenac	4
형방사백산	17	Dexibuprofen	2
조위승청탕	17	Ibuprofen	1
영선제통음	16	Naproxen	1
거습활혈탕	12	Meloxicam	1

3. 골관절염 치료 한약 양약 병용투여에 따른 변화

골관절염 치료 목적으로 투여된 한약과 양약 병용투여의 영향을 관찰하기 위해 퇴원시 실시한 혈액 검사 항목중 Total bilirubin, ALP, Protein, Albumin 수치 모두 입원시에 비해 유의한 차이가 없었고 두 군간 비교에서도 유의한 차이가 없었다(Table 3, Fig. 1). 간기능 관련 항목에서는 AST, ALT 항목에서는 차이가 없었으나 퇴원시 GGT가 한약과 양약 병용투여한 군에서 한약 단독투여군에 비해 높은 양상을 보였으나(Table 3, Fig. 2), 입원시에 비해 유의한 차이가 없었고 한약 단독투여군에 비해서도 유의한 차이가 없었다. 또한 한약-양약 병용투여군에서 관찰된 GGT 상승을 유발한 환자는 모두 Acetaminophen 투여중인 환자였다. 신기능 관련 항목인 BUN, Creatinine은 모두 입원시에 비해 유의한 차이가 없었고 두 군간 비교에서도 유의한 차이가 없었다(Table 3, Fig. 3). 또한 일반 혈액학 분석에서도 백혈구, 적혈구, 혈소판 및 혈색소, 헤마토크릿 항목 모두 입원시에 비해 유의한 차이가 없었고 한약 단일군과 한약-양약 병용투여군의 두 군간 비교에서도 유의한 차이가 없었다. (Table 3).

Table 3. The Change of Laboratory Results between Admission and Discharge in Study Populations

	Single group	Combination group	P value
Total bilirubin (mg/dL)	-0.06±0.28	-0.31±0.40	N.S.
ALP (U/L)	7.14±7.64	-11.50±19.93	N.S.
Protein (g/dL)	0.06±0.59	-1.70±3.53	N.S.
Albumin (g/dL)	0.01±0.29	-1.00±2.03	N.S.
AST (U/L)	-0.66±8.54	3.28±5.39	N.S.
ALT (U/L)	-4.28±15.50	2.85±7.58	N.S.
GGT (U/L)	-1.29±19.38	2.8±13.88	N.S.
BUN (mg/dL)	2.73±7.20	2.04±7.92	N.S.
Cr (mg/dL)	0.02±0.07	0.08±0.14	N.S.
WBC (10 ³ /mm ³)	-0.31±2.35	0.49±1.43	N.S.
RBC (10 ⁶ /mm ³)	-0.03±0.28	-0.12±0.16	N.S.
Hemoglobin (g/dL)	-1.03±4.75	-0.34±0.53	N.S.
Hematocrit (%)	-5.81±13.49	-1.12±1.42	N.S.
Platelet (10 ⁴ uL)	-5.00±20.79	-15.58±30.14	N.S.

Single group : treated with herbal medicines only, Combination group : treated with herbal medicines and western medicines

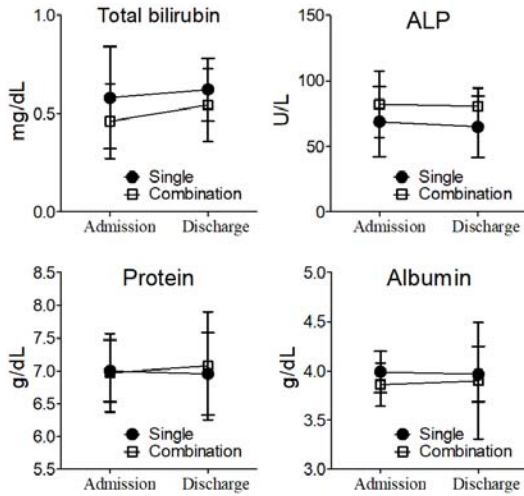


Fig. 1. The change of biochemistry results between admission and discharge in Herbal medicine single treatment and Western medicine combination treatment in osteoarthritis patients.

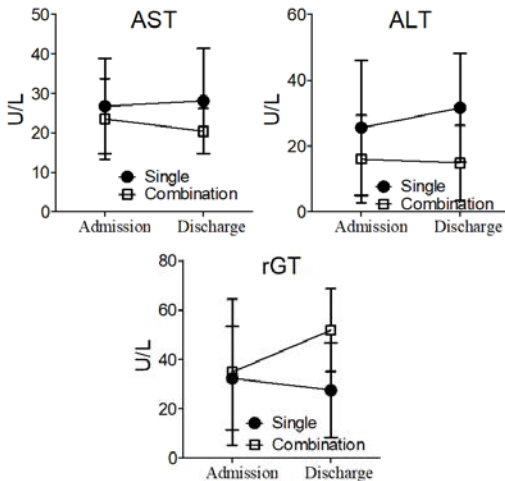


Fig. 2. The change of liver function results between admission and discharge in Herbal medicine single treatment and Western medicine combination treatment in osteoarthritis patients.

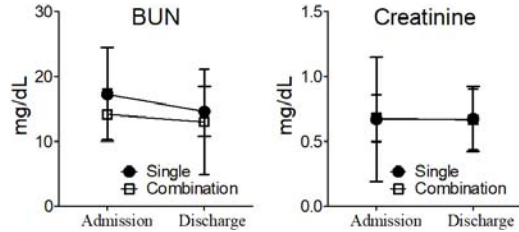


Fig. 3. The change of renal function results between admission and discharge in Herbal medicine single treatment and Western medicine combination treatment in osteoarthritis patients.

IV. 고 찰

본 조사에서 골관절염 상병명으로 입원한 환자의 경우 한약과 양약 병용투여비율은 약 24.4%이었으나, 연령이 증가함에 따라 병용투여 비율이 증가되는 양상을 보여 고령 환자일수록 한약-양약 병용투여가 증가하는 것으로 관찰되었다.

골관절염 환자 대상으로 투여된 양약의 빈도는 Celecoxib, Acetaminophen, Tramadol, Aspirin의 순으로 높았다. 실제로 골관절염 환자들에게 가장 흔하게 투여되는 약물은 Celecoxib를 포함한 NSAIDs와 Acetaminophen을 포함한 진통제이다¹⁰. NSAIDs는 정제, 캡슐, 액체의 형태로 경구복용 할 수도 있고 크림, 젤, 파스의 형태로 피부에 부착하는 국소용 NSAIDs 형태도 있다. 골관절염의 치료의 첫 번째 선택지로 경구 복용하는 NSAIDs와 효능은 비슷하지만 안전성 측면에서는 더 나은 국소용 NSAIDs를 추천 하는 보고도 있다¹¹. 경구 복용하는 NSAIDs는 위장관계와 관련된 소화불량, 복통, 위장관계 출혈 등 다양한 부작용들이 나타날 수 있어 사용에 주의가 필요하다¹². NSAIDs는 염증 조절과 관련이 있는 Cyclooxygenase(이하 COX) 효소를 억제하는데, COX-1은 prostaglandin을 합성하여 위 점막을 보호하는 역할을 하며¹³, COX-2의 생성은 염증에 의해 증가하며 염증과 통증발현경로와 연관 되어있다¹⁴. 일반적인 NSAIDs는 비선택

적으로 COX-1과 COX-2를 억제하여 위 점막 보호 작용을 없애고 소염, 진통, 해열의 작용을 가지게 된다. 이러한 대안으로 선택적으로 COX-2를 억제하여 위장관계 부작용은 줄이고 항염증 작용을 강화한 약물들이 나타났으며 대표적인 것이 현재 빈용 되고 있는 Celecoxib이다¹⁵. 그러나 이러한 COX-2 선택적 억제제도 혈압상승과 심근경색과 같은 심혈관계 부작용이 나타날 수 있어 심장병 발작, 중풍 유발 위험성이 있는 사람에게는 신중해야한다¹⁶. Acetaminophen도 역시 진통제로 흔하게 쓰이는 약물로 경구복용, 직장이나 정맥을 통한 투여방법이 있다. 그러나 아직까지 통증제어의 명확한 기전은 밝혀지지 않았는데¹⁷, 현재까지 Acetaminophen은 COX-1, COX-2와 직접 결합하지 않지만 다른 기전을 통해 COX를 억제하는 것으로 알려져 있다. Acetaminophen이 새롭게 발견된 COX-3를 억제하는 작용을 가지고 있다¹⁸는 학설도 있지만 아직까지 명확한 결론은 나오지 않은 상태이다. 또한 직접적인 치료효과가 부족하여 일차적인 치료약제로 사용하는 것을 추천하지 않는다는 보고들도 있다^{19,20}.

골관절염 치료를 위해 투여된 한약의 빈도는 보골공진단, 대강활탕, 감비산, 길초근단, 건칠단의 순으로 높았고, 이중 탕약의 형태로는 대강활탕, 형방사백산, 조위승청탕, 영선제통음, 거습활혈탕의 순이었고, 엑기스산제의 형태로는 보골공진단, 감비산, 길초근단, 건칠단, 오적산의 순이었다. 보골공진단의 경우 경희의료원 한방병원 한약물 연구소에서 골관절염 치료 보조제로서 개발한 환제로 경희의료원에서만 처방되는 점을 고려할 때 전통적인 처방중에서는 대강활탕이 골관절염 치료에 다용되는 한약으로 여겨진다. 대강활탕은 비만세포의 염증 시토카인의 분비를 억제하는 효능이 있어²¹ 통증조절에 효과를 나타내며 콜라겐 유도성 관절염에서 TNF- α 의 분비를 낮춤으로 인해 관절염에 도움을 줄 수 있다고 하는 보고가 있다²². 하지만 이는 기존의 조사에서 골관절염 환자 최다빈도 투여 한약제제가 오적산으로 조사된 점과는 상반되

는 결과인데, 2011년도 한방처방 요양 급여비용 심사 실적에 따르면 청구금액과 청구건수가 가장 많은 처방은 오적산이다²³. 관절염 치료 활용에 있어서 오적산의 소염과 진통작용에 대한 연구^{24,25}와 안전성 및 부작용에 관한 연구^{26,27} 등이 활발하게 이루어 졌으며, 최근에는 양약 중에 관절염에 자주 쓰이는 Celecoxib와 함께 복용 시 나타날 수 있는 약물 역학적 반응을 관찰 한 연구도 이루어 졌는데²⁸, Celecoxib를 단독복용 한 것보다 오적산을 함께 복용 시 흡수단계에서는 최대혈장농도가 72.5%로 감소하였으며 곡선하면적(AUC)도 88.5%로 감소하였다. 제거단계에서는 반감기가 약 4시간 연장되었다. 오적산과 Celecoxib를 함께 복용 시 혈액 검사결과, 활력징후, 신체검사에서 의학적으로 유의미한 부작용은 나타나지 않아 본 연구에서 병용 투여 시 유의한 차이가 없었던 것과 같았다. 하지만 본 조사는 입원환자 대상으로 조사되어 외래환자도 함께 대상으로 조사할 경우 오적산을 비롯한 한방 의료보험 혼합제제의 사용 빈도가 증가할 것으로 사료된다. 본 조사에서 나타난 특징 중 하나는 감비산과 같은 항비만 목적의 한약처방이 골관절염에 다빈도로 투여된 점인데, 이는 골관절염 환자 치료가 기존의 진통 및 소염 목적의 치료방법에 더해 체중감량을 통한 관절의 부하를 덜어 통증을 관리하는 치료방법이 새롭게 추가됐다고 할 수 있다. 골관절염의 다양한 위험 요소 중에 비만으로 인한 과체중도 흔한 원인이 되는데, 이는 단순히 관절에 과부하가 걸리는 것 뿐 아니라 대사적인 기능 문제²⁹와 비만한 환자들이 자연스럽게 활동성이 줄어드는 삶을 살게 되는 것도 추가적인 원인이 될 수 있다³⁰. 비만의 지표로 쓰이고 있는 BMI가 올라 갈수록 골관절염 중 무릎관절³¹, 고관절³²의 위험요소가 될 수 있다는 기존 보고도 있으며, 이에 관절염을 주소로 하는 비만 환자를 대상으로 체중감량을 통해 통증감소의 유의한 효과를 제시한 보고도 있다³³.

본 조사에서 한약 투여 전후 간기능, 신기능을

포함한 생화학 검사, 일반혈액학 검사상 차이는 관찰되지 않았으며, 한약-양약 병용투여에서도 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이는 이 등³⁴의 연구에서 병용투여가 간기능에 특별한 영향을 끼치지 않았고 신 등³⁵의 연구에서 병용투여에서 신기능에 특별한 영향을 끼치지 않았으며 김 등³⁶의 연구에서 간, 신장의 손상이 없었던 환자에게 양약과 사상방 전탕액을 함께 투여하였을 때 간기능, 신기능에 영향을 일으키지 않았다는 이전의 결과와 같았다. 다만 병용투여군에서 퇴원시 시행한 GGT 항목이 한약 단독투여군에 비해 상승하는 경향을 보였는데, 입원시와의 변화치 비교 분석에서는 단독투여군의 변화치와 차이가 없었고, 상승한 GGT 수치 역시 GGT 정상범위 2배 이내의 상대적으로 적은 변화여서 한약-양약 병용투여로 인한 간독성 위험성은 적은 것으로 여겨진다. 그러나 경미하나 GGT 상승을 보인 환자는 모두 Acetaminophen 투여군으로 나타나 Acetaminophen 복용중인 골관절염 환자에 한약 투여 시에는 주의가 필요할 것으로 사료된다. Acetaminophen에 있는 독성의 주요한 타겟은 간으로, 1960년대에 처음 간독성에 관한 발표^{37,38}가 있는 이후에 다양한 간독성 관련 연구가 나왔으며 몇몇 나라에서는 이러한 간독성으로부터 사망자가 발생하기도 하였다³⁹. 한 연구에서는 Interleukin-18이 Acetaminophen의 간독성에 주요한 역할을 담당하기 때문에 IL-18을 타겟으로 하는 치료방법이 연구되면 Acetaminophen으로부터 유발 되는 간독성 환자들에게 새로운 치료의길이 열릴 수 있을 것이라고 하였다⁴⁰. 하지만 최근 유럽 집행위원회(EC)에서는 이러한 간독성의 위험성이 크다고 판단하여 Acetaminophen 함유 서방형 제제에 대해 시판허가를 중지한다고 발표하였으며 국내에서는 식약처가 8시간 복용간격을 어기면 각종 부작용이 나타날 수 있음을 경고하며 안정성 조치가 이루어졌다. Acetaminophen은 간독성뿐 아니라 호흡기, 신경, 신장, 심혈관계 등 다양한 부작용의 가능성도 존재하기 때문에 간독성 이외의 문제에

도 관심을 기울일 필요가 있다⁴¹.

이상의 연구에서 골관절염 환자에게 투여되는 한약 혹은 한약-양약 병용투여는 혈액학적 지표상 간독성 및 신독성 등의 부작용을 유발하지 않는 것으로 여겨진다. 이전에 국내에서 21개 종합병원을 대상으로 2100명을 대상으로 한 한약, 양약 복합투여에 관한 실태조사⁴²가 이루어졌으나 아직까지 기초적인 자료는 많이 부족한 실정이다. 이에 추후 전향적 대규모 임상연구 또한 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

1. 골관절염으로 입원한 환자 대상으로 한약과 양약의 병용투여 현황을 조사한 결과 병용투여 비율은 약 24.4%이었고, 고령일수록 병용투여 비율이 증가되는 양상을 보였다.
2. 골관절염 치료를 위해 투여된 양약은 Celecoxib, Acetaminophen, Tramadol, Aspirin의 순이었고, 한약으로는 대강활탕, 감비산, 길초근단, 건철단의 순이었다.
3. 골관절염 치료를 위해 투여된 한약은 유의한 혈액검사중 간기능 신기능을 포함한 생화학 검사, 일반혈액학 검사상 유의한 변화를 유발하지 않았으며, 한약과 양약의 병용 투여에서도 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

감사의 글

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「한의약선도기술개발사업」의 재정 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호 : HI15C0133).

참고문헌

1. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal

- products and potential inter actions in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(6):515-25.
2. Adriane FB, Ernst E. Herb-drug interactions: Review and assesment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(5):587-95.
 3. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2014;4:177.
 4. Cherniack EP, Senzel RS, Pan CX. Correlates of use of alternative medicine by the elderly in an urban population. *J Altern Complement Med* 2001;7(3):277-80.
 5. Awortwe C, Makiwane M, Reuter H, Mull er C, Louw J, Rosenkranz B. Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(4):679-93.
 6. Shane Anderson A, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease?. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(1):15-26.
 7. Elders MJ. The increasing impact of arthritis on public health. *J Rheumatol* 2000;60:6-8.
 8. National Health Insurance Service. 2016. Statistical annual report of Health Insurance.
 9. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res(Hoboken)* 2012;64(4):465-74.
 10. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22(3):363-88.
 11. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
 12. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343(8900):769-72.
 13. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345(6):433-42.
 14. Turini ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2:a therapeutic target. *Annu Rev Med* 2002;53:35-57.
 15. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. A randomized controlled trial: celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
 16. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365(9458):475-81.
 17. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):552-9.
 18. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(21):13926-31.
 19. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey

- L, Wandel S, Juni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10033):2093-105.
20. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:1225.
21. Shin HY, Jeong HJ, Na HJ, Hong SH, Lee SK, Lee KN, et al. Daeganghwal-tang inhibits the stem cell factor-induced migration and inflammatory cytokines secretion in mast cells. *J Ethnopharmacol* 2003;85(1):157-61.
22. Jeong SH, Kim SJ, Seo IB. Anti-pathogenetic and Curative Effects of Taeganghwal-tang (Daqianghuo-tang) on the Collagen-Induced Arthritis in Wistar Rats. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine* 2004;14(3):79-101.
23. National Health Insurance Service. 2011. Statistical annual report of Health Insurance.
24. Moon YH, Park YJ. Original Articles : Studies on the Anti - inflammatory and Analgesic Activities of Ohjuksan. *Natural product sciences* 1994;25(3):258-63.
25. Park JK, Chae WS. Studies on the Effects of Administration per oral and Aqua - acupuncture with Ojucksan Extract Granule on the pain to mice. *Journal of Korean acupuncture & moxibustion medicine society* 1992;9(1):273-91.
26. Lee NH, Ha HK, Lee HY, Jung DY, Choi JY, Lee JK, et al. Analysis of Studies on Ojeok-san for Establishment of Evidence Based Medicine. *Herbal formula science* 2008;16(2):1-9.
27. Yun EH, Jang MG, Hwang JH. Adverse Event Study on Ojeok-san Extract Powders RCT in Low Back Pain Patients. *Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion society* 2010;27(4):195-202.
28. Park SI, Park JY, Park MJ, Yim SV, Kim BH. Effects of Ojeok-san on the Pharmacokinetics of Celecoxib at Steady State in Healthy Subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018.
29. Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, Teichtahl AJ, English DR, Giles GG, et al. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(2):31.
30. Johnson VL, Hunter D. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(1):5-15.
31. Leyland KM, Judge A, Javaid MK, Diez-Perez A, Carr A, Cooper C, et al. Obesity and the relative risk of knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis:a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(4):817-25.
32. Jarvholm B, Lewold S, Malchau H. Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol* 2005;20(6):537-42.
33. Park BJ. Herbal Diet of Obese with Osteoarthristis. *Journal of society of Korean medicine for obesity research* 2004;4(1):201-11.
34. Lee JS, Lee SD. Effects of Liver Function in Blood of Drug Users(Herbal and Western) in Koreans. *The Journal of Oriental Medical Preventive* 2004;8(1):59-74.
35. Shin HT, Lee SD. Effects of Kidney Function in Blood of Drug Users(Herbal and Western) in Koreans. *The Journal of Oriental Medical Preventive* 2004;8(2):157-69.

36. Kim TS, Kim CY, Min JY, Choi YG, Kang DH. The Effects of Use of Sasang-Bang with Western Medicine on Liver and Kidney Function. *Journal of Sasang constitutional medicine* 2004; 16(3):70-5.
37. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966;2(5512):497-9.
38. Boyd EM, Berezky GM. Liver necrosis from paracetamol. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 26(3):606-14.
39. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28(2):142-52
40. Bachman M, Pfeilschifter J, Muhl H. A Prominent Role of Interleukin-18 in Acetaminophen Induced Liver Injury Advocates Its Blockage for Therapy of Hepatic Necroinflammation. *Front Immunol* 2018;8(9):161.
41. Kennon-McGill S, McGill MR. Extrahepatic Toxicity of Acetaminophen: Critical Evaluation of the Evidence and Proposed Mechanisms. *J Clin Transl Res* 2018 Jan 15;3(3).
42. Park JK, Choi SY, Koh KW, Yu JS, Kim TH, Sohn DK, et al. Combined utilization with herbal products and prescribed drugs: A result from health examinee-based national survey. *Korean journal of health policy and administration* 2006;16(1):1-16.